



DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-457-466

УДК 616.248-036.11-085.234

EDN: TZBRYB

**О.В. Казмерчук^{1,2}, Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}**

¹ — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² — Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, Россия

ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ

O.V. Kazmerchuk^{1,2}, E.A. Sobko^{1,2}, I.V. Demko^{1,2}

¹ — Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

² — Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Achievement of Control of Severe Bronchial Asthma When Using Dupilumab

Резюме

Цель исследования оценить возможность достижения контроля тяжелой бронхиальной астмы (БА) при использовании генно-инженерной биологической терапии препаратом Дупилумаб. Материалы и методы. Обследовано 32 пациента тяжелой бронхиальной астмой (8 (25 %) мужчин, средний возраст 58 [28;65] лет, 24 (75 %) женщин, средний возраст 50 [26;62] лет), которые получали дополнительную терапию препаратом Дупилумаб в течение 12 месяцев. Конечная точка исследования 12 месяцев терапии препаратом Дупилумаб. Аллергический фенотип заболевания регистрировался у 19 (60 %) пациентов, у четверти пациентов — неаллергический и у 5 (15 %) пациентов наблюдалась смешанная БА. Результаты. До назначения генно — инженерной биологической терапии (ГИБТ) у пациентов отмечалась крайне высокая ежедневная потребность в скоромоощных препаратах — около 9 раз в сутки, регистрировались 4 и более обострений в течение предшествующих 12 месяцев до включения в исследование. Спустя 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб отмечалось значительное снижение симптомов — у 22 (70 %) пациентов полностью отсутствовали приступы удушья. У 6 пациентов (19 %) в течение последующих 12 месяцев развилось 1 обострение БА, с которым пациенты справились самостоятельно при помощи небулайзерной терапии в домашних условиях. До начала генно-инженерной биологической терапии 10 человек (31 %) получали системные глюкокортикостероиды (СГКС) в дозе от 10 до 5 мг по преднизолону. Через 4 месяца 22 (70 %) пациентам, получающим гормональные препараты, удалось от них отказаться. Через 12 месяцев ни один пациент не принимал СГКС. Заключение. В течение 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб пациентам удалось полностью отказаться от приема СГКС. Обострения, требующие госпитализаций, отсутствовали у всех пациентов, включенных в исследование. Полный контроль достигли 22 (69 %) исследуемых, частичный контроль — 10 (31 %). Полностью отсутствовала потребность в короткодействующий бета-агонистов (КДБА) у 27 (85 %) исследуемых.

Ключевые слова: тяжелая бронхиальная астма, дупилумаб, достижение контроля, генно-инженерная биологическая терапия

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Соответствие принципам этики

Локально-этический комитет КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, и локально-этический комитет ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России одобрил исследование (Протокол № 122/2023 от 29 ноября 2023 года). Лекарственные препараты пациенты получали как региональные или федеральные льготополучатели

Статья получена 12.06.2024 г.

Одобрена рецензентом 02.08.2024 г.

Принята к публикации 22.10.2024 г.

Для цитирования: Казмерчук О.В., Собко Е.А., Демко И.В. ДОСТИЖЕНИЕ КОНТРОЛЯ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРЕПАРАТА ДУПИЛУМАБ. Архивъ внутренней медицины. 2024; 14(6): 457-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-457-466. EDN: TZBRYB

Abstract

The aim of the study was to evaluate the possibility of achieving control of severe bronchial asthma (BA) using genetically engineered biological therapy with Dupilumab. Materials and methods. The study included 32 patients with severe bronchial asthma (8 (25 %) men, mean age 58 [28; 65]) years, 24 (75 %) women, mean age 50 [26; 62] years) who received additional therapy with Dupilumab for 12 months. The endpoint of the study was 12 months of therapy with Dupilumab. The allergic phenotype of the disease was recorded in 19 (60 %) patients, a quarter of patients had non-allergic phenotype, and 5 (15 %) patients had mixed BA. Results. Before the introduction of genetically engineered biological therapy, patients had an extremely high daily need for emergency medications — about 9 times a day, 4 or more exacerbations were recorded during the previous 12 months before inclusion in the study. After 12 months of additional therapy with Dupilumab, a significant reduction in symptoms was noted — 22 (70 %) patients did not have asthma attacks at all. In 6 patients (19 %), 1 exacerbation of bronchial asthma developed during the next 12 months, which the patients coped with independently using nebulizer therapy at home. Before the start of genetically engineered biological therapy, 10 people (31 %) received systemic glucocorticosteroids (OCS) at a dose of 10 to 5 mg of prednisolone. After 4 months, 22 (70 %) patients receiving hormonal drugs managed to stop them. After 12 months, no patients took OCS. Conclusion. During 12 months of additional therapy with Dupilumab, patients managed to completely stop taking OCS. Exacerbations requiring hospitalization were absent in all patients included in the study. Complete control was achieved by 22 (69 %) subjects, partial control was achieved by 10 (31 %). There was no need for short-acting beta-agonists (SABA) in 27 (85 %) subjects.

Key words: *severe bronchial asthma, dupilumab, achieving control, genetically engineered biological therapy*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Conformity with the principles of ethics

The Local Ethics Committee of the Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital and the Local Ethics Committee of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky of the Ministry of Health of the Russian Federation approved the study (Protocol No. 122/2023 dated November 29, 2023). Patients received medications as regional or federal beneficiaries

Article received on 12.06.2024

Reviewer approved 02.08.2024

Accepted for publication on 22.10.2024

For citation: Kazmerchuk O.V., Sobko E.A., Demko I.V. Achievement of Control of Severe Bronchial Asthma When Using Dupilumab. The Russian Archives of Internal Medicine. 2024; 14(6): 457-466. DOI: 10.20514/2226-6704-2024-14-6-457-466. EDN: TZBRYB

АЛТ — антилейкотриены, БА — бронхиальная астма, ГИБТ — генноинженерная биологическая терапия, ДДАХ — длительно действующие антихолинэргики, ДДБА — длительно действующие бета — агонисты, ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за одну секунду, СГКС — системные глюкокортикостероиды, ТБА — тяжелая бронхиальная астма, ФЖЕЛ — максимальный объем воздуха, который человек может выдохнуть после максимально глубокого вдоха.

Введение

Бронхиальная астма (БА) является вторым по распространенности хроническим респираторным заболеванием в мире, встречающимся примерно у 330 миллионов пациентов [1]. Только в России, по официальным статистическим данным, верифицировано около 1,6 млн пациентов с БА [2]. Но если опираться на эпидемиологические исследования, этот показатель может быть значительно выше — около 6 млн человек [3]. Исследования последних лет продемонстрировали значимое экономическое влияние бремени БА на мало защищенные социальные слои населения. В связи с чем, изучение течения заболевания, кадровых затрат и социально-экономических факторов определяется приоритетным объектом исследований [4, 5].

Термин «социально-экономическое бремя» включает в себя не только высокие затраты на лечение (прямые медицинские расходы), но и затраты, связанным как с временными, так и с постоянными видами инвалидизации (прямые немедицинские расходы), ограничением физической и социальной активности и, как следствие, снижением качества жизни пациентов и членов их семей (косвенные издержки) [6]. По определению

Всемирной организации здравоохранения, глобальное бремя болезней измеряется количеством лет жизни, потерянных в результате инвалидности. Это понятие объединяет годы жизни, потерянные из-за состояния здоровья, которое не соответствует критериям полного здоровья, и годы жизни, потерянные из-за преждевременной смертности [7].

За последнее десятилетие лечение тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) было в значительной степени улучшено благодаря доступности генно-инженерной биологической терапии, модулирующей специфические клеточные сигнальные пути. В частности, Дупилумаб, полностью человеческое моноклональное антитело, которое блокирует передачу сигналов интерлейкина-4 (IL-4) и интерлейкина-13 (IL-13) путем специфического связывания с IL-4Rα-субъединицей, общей для рецепторных комплексов IL-4 и IL-13. Также препарат блокирует передачу сигналов IL-4 через рецепторы I типа (IL-4Rα/γс) и общую передачу сигналов IL-4 и IL-13 через рецепторы II типа (IL-4Rα/IL-13Rα). IL-4 и IL-13 являются ключевыми цитокинами воспаления 2-го типа (в т.ч. продуцируемые и Th2-лимфоцитами), вовлеченными в патогенез atopических заболеваний [8].

Препарат был одобрен для взрослых и детей старше 6 лет в качестве дополнительной терапии ТБА [9]. По данным Европейского реестра лекарственных средств, Дупилумаб рекомендуется при ТБА, ассоциированной с развитием Т2- воспаления, в ходе реализации которого регистрируются высокие уровни эозинофилии периферической крови, увеличение концентрации оксида азота (FeNO) в выдыхаемом воздухе, а также возникает необходимость приема системных глюкокортикостероидов (СГКС) у взрослых пациентов аллергической БА [10].

Терапия препаратом Дупилумаб демонстрирует внушительные терапевтические эффекты, которые подтверждены многими рандомизированными контролируемыми исследованиями (РКИ) [11,12]. Стоит отметить, что дополнительная терапия препаратом обеспечила увеличение вероятности того, что необходимость в СГКС не возникнет, и улучшила клинические исходы независимо от дозы СГКС у пациентов со стероидозависимой ТБА [13,14,15].

Цель исследования

Оценить возможность достижения контроля тяжелой бронхиальной астмы при использовании генно-инженерной биологической терапии препаратом Дупилумаб.

Материалы и методы исследования

В проспективное открытое наблюдательное одноцентровое исследование было включено 32 пациента с тяжелой бронхиальной астмой: 8 (25 %) мужчин, средний возраст 58 [28;65] лет, 24 (75 %) женщин, средний возраст 50 [26;62] лет, которые наблюдались в условиях легочно-аллергологическом центре КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск. У всех респондентов были определены сопутствующие заболевания, исследованы функциональные показатели внешнего дыхания, установлен уровень контроля над заболеванием и уточнен объем получаемой базисной терапии. Первичная конечная точка исследования — оценка эффективности и безопасности препарата дупилумаб, а также определение возможности достижения контроля ТБА. Контрольные точки исследования: до назначения генноинженерной биологической терапии (ГИБТ) и через 12 месяцев после назначения ГИБТ.

Критерии включения в исследование: БА тяжелого течения; возраст 18-75 лет, подтвержденная данными спирографии бронхиальная обструкция, носящая обратимый характер; приверженность к базисной терапии, возможность правильного использования базисных препаратов, объем базисной терапии, соответствующий 4 — 5 ступени GINA 2023.

Критерии исключения: БА легкой и средней степени тяжести, ХОБЛ, трудная для контроля БА, злокачественные новообразования; тяжелая почечная и печеночная недостаточность; беременные и кормящие грудью женщины.

Исследование одобрено локально-этическим комитетом КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, и локально-этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России одобрил исследование (Протокол № 122/2023 от 29 ноября 2023 года). Лекарственные препараты пациенты получали как региональные или федеральные льготополучатели.

Всеми пациентами были подписаны согласия на обработку персональных данных.

Диагноз БА тяжелого течения был установлен на основании объема базисной противовоспалительной терапии, соответствующей V ступени согласно рекомендациям GINA 2023, которую получали пациенты, включенные в исследование [9,18].

Пациенты демонстрировали правильную технику ингаляции, имели высокую приверженность к приему базисной терапии.

Стоит отметить, что ранний дебют (до 6 лет) заболевания наблюдался у 2 (6 %) пациентов, включенных в исследование, дебют до 20 лет был определен у 8 (25 %) пациентов ТБА, а старше 40 лет — у 11 (34 %) человек. Обращает на себя внимание длительный анамнез заболевания — у 22 (70 %) пациентов длительность течения БА превышала 20 лет. Аллергический фенотип заболевания регистрировался у 19 (60 %) пациентов, у четверти пациентов — неаллергический и у 5 (15 %) пациентов наблюдалась смешанная БА. В структуре коморбидной патологии преобладал аллергический ринит, его встречаемость составила 18 (56,2 %) человек, у половины пациентов регистрировался хронический полипозный риносинусит, а непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) определялась у 7 (22 %) пациентов. Избыточная масса тела регистрировалась у большинства пациентов с ТБА — у 25 (78 %) пациентов, в то время как нормальный индекс массы тела наблюдался у 7 человек (22 %).

Общеклиническое обследование заключалось в опросе пациента (жалобы, анамнез); получении физикальных данных (осмотр, аускультация). Выраженность бронхиальной обструкции клинически оценивалась по количеству приступов удушья в течение дня, частоте ночных симптомов, количеству ингаляций β₂ — агонистов в сутки.

У всех пациентов в анамнезе было проведено аллергологическое обследование, которое включало кожные тесты и / или определение специфических Ig E.

Параметры функции внешнего дыхания регистрировали на аппарате общей плетизмографии «ErichEger» (Германия). Состояние бронхиальной проходимости оценивали методом спирометрии с бронходилатационным тестом (400 мкг салбутамола). Спирометрия выполнена в рамках стандартов качества исследований Европейского респираторного общества (European Respiratory Society — ERS) и Американского торакального общества (American Thoracic Society — ATS) [19].

Контроль БА оценивался с помощью анкеты ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire — 5, [9]), которая позволяет определить уровень контроля и риск обострений в будущем. Тест ACQ-5 состоит из 5 вопросов

Таблица 1. Характеристика пациентов бронхиальной астмой тяжелого течения, включенных в исследование

Показатель	Тяжелая БА (n = 32)
Возраст, годы Me [IQR]	56 [33; 68]
Аллергическая	19 / 60 %
Фенотип Неаллергическая	8 / 25 %
Смешанная	5 / 15 %
Женщины, абс/%	24 / 75 %
Пол: Мужчины, абс/%	8 / 25 %
Длительность заболевания, годы Me [IQR]	22,0 [2,0; 55,0]
Возраст дебюта заболевания, годы Me [IQR]	33,0 [5,0; 56,0]
Коморбидная патология:	
Аллергический ринит, абс/%	18 / 56,2 %
Непереносимость НПВП, абс/%	7 / 21,9 %
Хронический полипозный риносинусит, абс/%	16 / 50 %
Индекс массы тела, кг/ м ² Me [IQR]	28,5 [21,9; 44,1]

Примечание: БА- бронхиальная астма, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, n — принятая в математике количественная характеристика, абс — абсолютное количество пациентов

с 6-балльной шкалой ответов. Общий балл ACQ-5 вычисляется как среднее арифметическое для 5-ти ответов: 0,5-0,75 — хороший контроль, 0,75 — 1,5 — промежуточный контроль, 1,5- неконтролируемая астма.

Также уровень контроля БА оценивался при помощи АСТ — теста (Asthma Control Test, [9]). Опросник включает в себя 5 вопросов с 5-ти балльной шкалой ответов. Общий балл АСТ — теста определяется как сумма баллов: менее 20 баллов означает отсутствие контроля, 20 -24 балла — частичный контроль, 25 баллов — полный контроль над симптомами БА.

Все респонденты получали терапию, соответствующую V ступени по GINA 2023 [9], демонстрировали высокую приверженность к лечению. Все сопутствующие заболевания были компенсированы.

Критерий добавления дополнительного препарата Дупилумаб — не достижение контроля БА на фоне стандартного объема терапии. Назначение генно-инженерного биологического препарата Дупилумаб рекомендуется пациентам в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом бронхиальной астмы (число эозинофилов в периферической крови ≥ 150 клеток/мкл) или у пациентов с гормональнозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные глюкокортикостероиды (независимо от числа эозинофилов в периферической крови).

Статистическая обработка была выполнена с помощью программ Microsoft Office Excel, 2010 (версия 14.0.7261.5000) и 2009. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3), где Q1 — 25 процентиль, Q3 — 75 процентиль. При анализе на нормальность распределения выборок, которое определяли по методу Колмогорова — Смирнова и критерию Шапиро-Уилка, все данные имели ненормальное распределение. При сравнительном анализе групп по количественным признакам использовали непараметрический критерий

Table 1. Characteristics of patients with severe bronchial asthma included in the study

Indicator	Severe BA (n = 32)
Age, years Me [IQR]	56 [33; 68]
Allergic	19 / 60 %
Phenotype Non-allergic	8 / 25 %
Mixed	5 / 15 %
Female, abs/%	24 / 75 %
Gender: Men, abs/%	8 / 25 %
Duration of the disease, years Me [IQR]	22,0 [2,0; 55,0]
Age of disease onset, years Me [IQR]	33,0 [5,0; 56,0]
Comorbid pathology:	
Allergic rhinitis, abs/%	18 / 56,2 %
NSAID intolerance, abs/%	7 / 21,9 %
Chronic polypous rhinosinusitis, abs/%	16 / 50 %
Body mass index, kg/m ² Me [IQR]	28,5 [21,9; 44,1]

Note: BA — bronchial asthma, NSAID — non-steroidal anti-inflammatory drugs, n — quantitative characteristic accepted in mathematics, abs — absolute number of patients

Уилкоксона, ($p < 0,05$). Сравнительный анализ различий качественных признаков осуществлялся посредством критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Расчет затрат. Затраты рассчитывали в модели, построенной в программе Microsoft Office Excel, 2010. Для сценария анализа, представленного в статье, использовался временной горизонт в 12 месяцев. В рамках оценки стоимости каждой из стратегии лечения пациента были рассчитаны затраты системы ОМС по существующим тарифам. В нашем исследовании мы оценивали только прямые медицинские затраты. С учётом того, что ТБА является хроническими заболеваниями, требующим длительного лечения и наблюдения, анализ включал в себя оценку затрат на нескольких этапах, итоговая формула имела следующий вид:

$$Cost = Cost \text{ (базисная терапия)} + Cost \text{ (лечение — амбулаторный этап)} + Cost \text{ (лечение — стационарный этап)} + Cost \text{ (вызовы СМП)},$$

где Cost — общая стоимость терапии,
Cost (базисная терапия),
Cost (лечение — амбулаторный этап),
Cost (лечение — стационарный этап),
Cost (вызовы СМП).

Оценка затрат на оказание медицинской помощи взрослым пациентам с ТБА проводилась с учётом прямых медицинских затрат (лекарственные и на оказание различных видов медицинской помощи) [16].

Результаты исследования и их обсуждение

Клинико-функциональная характеристика пациентов ТБА, включенных в исследование, представлена в таблице 2. До назначения ГИБТ у пациентов отмечалась крайне высокая ежедневная потребность в скоромоощных препаратах — около 9 раз в сутки.

Пациенты испытывали дневные симптомы до 7 раз и ночные пробуждения из-за приступов БА — до 2 раз за ночь. Регистрировались 4 и более обострений в течение предшествующих 12 месяцев до включения в исследование, большинство из которых требовали госпитализации в стационар. Вызовы бригады скорой медицинской помощи (СМП) наблюдались у каждого пациента с ТБА и составляли не менее 5 раз за последний год.

Спустя 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб отмечалось значительное снижение симптомов. Так, у 22 (70 %) пациентов полностью

отсутствовали приступы, у 10 (30 %) пациентов приступы удушья возникали 3-4 раза в неделю. У 6 (18 %) пациентов в течение последующих 12 месяцев развилось 1 обострение БА, с которым пациенты справились самостоятельно при помощи небулайзерной терапии в домашних условиях.

Клинические симптомы были объективизированы тестами ACQ-5 и АСТ, результаты которых представлены в таблице 2, подтверждают отсутствие контроля БА у каждого пациента, включенного в исследование (ACQ-5>1,5 баллов, АСТ -тест <20 баллов).

Таблица 2. Клинико — функциональные показатели пациентов с тяжелой бронхиальной астмой, включенных в исследование, до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

Показатель	До назначения ГИБТ	Через 12 месяцев после назначения ГИБТ	Значимость различий
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Количество дневных приступов, р/сутки	7,0 [4,0; 13,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Количество ночных приступов, р/сутки	2,0 [1,0; 5,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,008
Потребность в КДБА, р/сутки	9,0 [8,0; 16,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Количество обострений, р/год	4,0 [3,0; 7,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,005
Количество госпитализаций, р/год	4,0 [4,0; 7,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,01
Количество обращений в поликлинику, р/год	3,0 [2,0; 6,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,001
Количество вызовов СМП, р/год	5,0 [2,0; 12,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
АСQ-5, балл	3,0 [1,5; 5,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,009
АСТ, балл	15,0 [8,0; 19,0] *	24 [22,0; 25,0] *	P ₁₋₂ = 0,007
ОФВ ₁ , %	63,11 [21,1; 86,8]	90,6 [51,0; 119,9]	P ₁₋₂ = 0,1
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	63,6 [46,9; 75,3]*	72,3 [51,2; 79,4] *	P ₁₋₂ = 0,055
Прирост, %	21,2 [2,4; 40,3]	9,4 [4,8; 17,9]	P ₁₋₂ = 0,1
Прирост, мл	223 [162,0; 219,0]	31,0 [0,0; 180,0]	P ₁₋₂ = 0,12

Примечание. р* — различия между группами по количественным признакам проводили с использованием критерия Уилкоксона для двух зависимых выборок (p <0,05), ГИБТ — генно — инженерная биологическая терапия, КДБА — короткодействующие бета — агонисты, СМП — скорая медицинская помощь, ACQ — Asthma Control Questionnaire-5 / вопросник по контролю над астмой, АСТ — Asthma Control test / тест по контролю над астмой; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за первую секунду, ОФВ₁/ФЖЕЛ — отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких, р/сутки — количество раз в течение суток, р/год — количество раз в течение предыдущего года

Table 2. Clinical and functional indicators of patients with severe bronchial asthma included in the study, before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

Indicator	Before the appointment of the GIBT	12 months after appointment GIBT	The significance of differences
	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
Number of daytime attacks, o/day	7,0 [4,0; 13,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Number of night attacks, o/day	2,0 [1,0; 5,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,008
Need for SABA, o/day	9,0 [8,0; 16,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
Number of exacerbations, o/year	4,0 [3,0; 7,0] *	1,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,005
Number of hospitalizations, o/year	4,0 [4,0; 7,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,01
Number of visits to the clinic, o/year	3,0 [2,0; 6,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,001
Number of EMS calls, o/year	5,0 [2,0; 12,0] *	0,0 [0,0; 0,0] *	P ₁₋₂ = 0,003
ACQ-5, point	3,0 [1,5; 5,0] *	0,0 [0,0; 1,0] *	P ₁₋₂ = 0,009
ACT, point	15,0 [8,0; 19,0] *	24 [22,0; 25,0] *	P ₁₋₂ = 0,007
FEV1, %	63,11 [21,1; 86,8]	90,6 [51,0; 119,9]	P ₁₋₂ = 0,1
FEV1/FVC, %	63,6 [46,9; 75,3]*	72,3 [51,2; 79,4] *	P ₁₋₂ = 0,055
Growth, %	21,2 [2,4; 40,3]	9,4 [4,8; 17,9]	P ₁₋₂ = 0,1
Growth, ml	223 [162,0; 219,0]	31,0 [0,0; 180,0]	P ₁₋₂ = 0,12

Note. p* — differences between groups in quantitative characteristics were carried out using the Wilcoxon test for two dependent samples (p <0.05), GIBT — genetic engineering biological therapy, SABA — short-acting beta-agonists, EMS — emergency medical care, ACQ — Asthma Control Questionnaire-5 / asthma control questionnaire, ACT — Asthma Control test / asthma control test; FEV1 — forced expiratory volume in the first second, FEV1/FVC — the ratio of the forced expiratory volume in the first second to the forced vital capacity of the lungs, o/day — number of times during the day, o/year — number of times during the previous year

Максимальный уровень контроля достигли большинство пациентов: показатель АСQ–5 через 12 месяцев составил 0 баллов ($p=0,009$). В то время, как результаты АСТ — выросли с 15 баллов до 22 баллов ($p=0,007$).

До генно-инженерной биологической терапии снижение уровня ОФВ₁ менее 80 % зарегистрировано у 20 (62 %) человек. У 13 (41 %) человек определялась фиксированная обструкция дыхательных путей — показатели ОФВ₁/ФЖЕЛ составляли менее 70 %. При оценке параметров функции внешнего дыхания через 12 месяцев дополнительной терапии препаратом Дупилумаб отмечалось увеличение показателя ОФВ₁ до уровня референсных значений у 22 (70 %) пациентов. Наличие

фиксированной обструкции дыхательных путей (ОФВ₁/ФЖЕЛ менее 70 %) определялось лишь у 6 (18 %) человек, включенных в исследование.

Отмечалось значимое снижение количества дневных приступов удушья ($p=0,003$), ночных приступов удушья ($p=0,008$), потребности в КДБА в сутки ($p=0,03$), а также вызовов скорой медицинской помощи ($p=0,003$) на фоне дополнительной терапии препаратом Дупилумаб через 12 месяцев (таблица 2).

Результаты анализа объема базисной терапии, получаемой пациентами с тяжелой бронхиальной астмой, до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ представлены в таблице 3.

Таблица 3. Объем базисной терапии, получаемой пациентами тяжелой бронхиальной астмой, до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

Показатель	До назначения ГИБТ	Через 12 месяцев после назначения ГИБТ	Значимость различий
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты (ИГКС + ДДБА)	10 / 31 % *	23 / 72 % *	$P_{1-2}=0,003$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + системные глюкокортикостероиды (ИГКС + ДДБА+СГКС)	7 / 22 % *	0 / 0 % *	$P_{1-2}=0,017$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + антилейкотриены (ИГКС + ДДБА+АЛТ)	2 / 6 %	1 / 3 %	$P_{1-2}=0,5$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + длительно действующие антихолинэргетики (ИГКС + ДДБА+ДДАХ)	5 / 16 %	5 / 16 %	$P_{1-2}=0,7$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + антилейкотриены + длительно действующие антихолинэргетики (ИГКС + ДДБА+АЛТ+ДДАХ)	5 / 16 %	3 / 9 %	$P_{1-2}=0,7$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + антилейкотриены + системные глюкокортикостероиды (ИГКС + ДДБА+ДДАХ+АЛТ+СГКС)	1 / 3 %	0 / 0 %	$P_{1-2}=1$
Ингаляционные глюкокортикостероиды + длительно действующие бета-агонисты + длительно действующие антихолинэргетики + системные глюкокортикостероиды (ИГКС + ДДБА+ДДАХ+СГКС)	2 / 6 %	0 / 0 %	$P_{1-2}=0,47$

Примечание. р* — различия между группами по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса ($p<0,05$), ГИБТ — генно — инженерная биологическая терапия, ИГКС- ингаляционные глюкокортикостероиды, ДДБА — длительно действующие бета-агонисты, ДДАХ — длительно действующие антихолинэргетики, СГКС — системные глюкокортикостероиды, АЛТ- антилейкотриены

Table 3. Volume of basic therapy received by patients with severe bronchial asthma, before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

Indicator	Before the appointment of the GIBT	The significance of differences GIBT	The significance of differences
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists (ICS + LABA)	10 / 31 %	23 / 72 %	$P_{1-2}=0,003$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + systemic glucocorticosteroids (ICS + LABA + OCS)	7 / 22 %	0 / 0 %	$P_{1-2}=0,017$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists, + antileukotrienes (ICS + LABA + ALT)	2 / 6 %	1 / 3 %	$P_{1-2}=0,5$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + long-acting anticholinergics (ICS + LABA + LAMA)	5 / 16 %	5 / 16 %	$P_{1-2}=0,7$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + antileukotrienes + long-acting anticholinergics (ICS + LABA + ALT + LAMA)	5 / 16 %	3 / 9 %	$P_{1-2}=0,7$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + antileukotrienes + long-acting anticholinergics + systemic glucocorticosteroids (ICS + LABA + LAMA + ALT + OCS)	1 / 3 %	0 / 0 %	$P_{1-2}=1$
Inhaled glucocorticosteroids + long-acting beta-agonists + long-acting anticholinergics + systemic glucocorticosteroids (ICS + LABA + LAMA + OCS)	2 / 6 %	0 / 0 %	$P_{1-2}=0,47$

Note: p* — differences between groups in qualitative characteristics were carried out using the χ^2 criterion with Yates Amendment ($p<0,05$), GIBT — genetic engineering biological therapy, ICS — Inhaled glucocorticosteroids, LABA — long-acting beta-agonists, LAMA — long-acting anticholinergics, OCS — systemic glucocorticosteroids, ALT — antileukotrienes.

До начала генно-инженерной биологической терапии препаратом дупилумаб 10 (30 %) человек получали СГКС в дозе от 10 до 5 мг по преднизолону. Через 12 месяцев ни один пациент не нуждался в ежедневном приёме СГКС ($p=0,017$). Достижение таких прогрессивных результатов связано с тем, что большинство пациентов принимали небольшие дозы преднизолона. Назначение ГИБП обеспечило возможность увеличения количества пациентов, которые использовали двойную комбинацию ИГКС + ДДБА с 10 (31 %) до 23 (72 %), ($p=0,03$),).

Таким образом, достижение практически полного контроля не только снизило объем ситуационной потребности в КДБА, но и обеспечило возможность полного отказа от приема СГКС, а также уменьшения объема базисной терапии.

Сравнительное исследование прямых медицинских затрат

На первом этапе были определены прямые медицинские затраты на ГИБП в рамках текущей клинической практики.

Для моделируемой практики применения препарата Дупилумаб у взрослых пациентов с ТБА учитывался следующий режим дозирования: в начальной дозе 600 мг подкожно (2 инъекции по 300 мг), затем по 300 мг подкожно каждые 2 недели. То есть на одного пациента требовалось 13 упаковок, а на 32 пациента — 416 упаковок препарата Дупилумаб в течение 12 месяцев. Стоимость 1 упаковки Дупилумаба составляет 87 536 рублей, соответственно годовая потребность в препарате Дупилумаб составляет 36 414 976 рублей на 32 пациента с тяжелой бронхиальной астмой.

Затраты на базисную терапию у пациентов с ТБА, включенных в исследование, до назначения ГИБТ составили 1 101 136 рублей, затраты на базисную терапию после 12 месяцев терапии ГИБТ составили 918 600,2 рубля (таблица 4). Для всех препаратов, включённых в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), учитывались зарегистрированные цены с учётом НДС и региональных оптовых надбавок, для остальных препаратов — данные дистрибуторов. Расчёт производился по международному непатентованному наименованию (МНН) с учётом формы выпуска.

Ежегодное число обострений ТБА, требующих стационарного лечения, составило 166 госпитализация для всех пациентов, включенных в исследование. Согласно тарифному соглашению Территориального отделения обязательного медицинского страхования Красноярского края стоимость 1 законченного случая стационарного лечения ТБА составила 50 000 рублей. Расходы на 1 амбулаторное посещение врача-терапевта составили 405 рублей при первичном посещении и 1673 рубля при повторной консультации. При этом при лечении 1 эпизода обострения ТБА в среднем требуется 2 амбулаторных посещения врача. Стоит отметить, что плановое посещение врача — терапевта

всеми пациентами с ТБА происходит 3 раза в год. Расходы на 1 вызов бригады СМП по поводу развития бронхообструктивного синдрома составляют 3500 рублей.

Таким образом, ежегодные издержки региональной системы здравоохранения на лечение обострений ТБА амбулаторной сети и в условиях стационара составляют 9 309 024 рубля для пациентов, получающих стандартный объем базисной терапии, соответствующий V ступени по GINA. В то время как после назначения ГИБТ экономические затраты на амбулаторное наблюдение пациентов ТБА, достигших практически полного контроля, снизились в 239 раз и составили 38 880 рублей (табл. 5).

Таким образом, сумма всех затрат на получение терапии и медицинской помощи у исследуемой группы пациентов до назначения ГИБТ составила 10 410 160 рублей. В то время как, при назначении ГИБТ препаратом Дупилумаб сумма расходов составила 37 372 456 рублей.

Формула расчета показателя соотношения «затраты — эффективность» [17]

$$CER = Cost : Ef,$$

- (1) CER — коэффициент «затраты-эффективность» технологии;
- (2) Cost — затраты, ассоциированные с технологией в денежном выражении;
- (3) Ef — клиническая эффективность технологии, выраженная в соответствующих единицах. Показатель определяет объем затрат на достижение единицы пользы от лечения, выраженного, например, через индекс качества жизни. Чем ниже показатель, тем выше затратная полезность [17].

Полное достижение контроля над симптомами ТБА приравнивается к 1,0 эффективности лечения данного заболевания. В то время как отсутствие контроля, частые госпитализации, низкие показатели валидизированных опросников (АСТ — тест и ACQ-5) — 0,2 эффективности.

Таким образом, затраты-эффективность в группе пациентов с ТБА до назначения ГИБТ составили 52 050 800 рублей, согласно указанной формуле, в то время как затраты — полезность через 12 месяцев после назначения ГИБТ составили 37 372 456 рублей.

Подводя итоги, применение препарата Дупилумаб не только приводит к достижению контроля над симптомами заболевания, значимо снижает потребность в медицинской помощи, увеличивает качество и продолжительность жизни пациентов, но и демонстрирует более экономически выгодную стратегию терапии.

Обсуждение

Согласно полученным данным, спустя 12 месяцев терапии препаратом Дупилумаб максимальный уровень контроля достигли большинство пациентов: показатель ACQ-5 через 12 месяцев составил 0 баллов. В то время, как результаты АСТ выросли с 15 баллов до 22 баллов.

Таблица 4. Стоимость базисной терапии, получаемой пациентами с тяжелой бронхиальной астмой до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

Базисная терапия до назначения ГИБТ		Стоимость в месяц, руб	Стоимость в год, руб	Базисная терапия через 12 месяцев после назначения ГИБТ		Стоимость в месяц, руб	Стоимость в год, руб
ИГКС + ДДБА, чел	10	18305	219660	ИГКС + ДДБА, чел	23	42101,5	505218
ИГКС + ДДБА+СГКС, чел	7	13667,5	164010	ИГКС + ДДБА+СГКС, чел	0	0	0
ИГКС + ДДБА+АЛТ, чел	2	4675	56100	ИГКС + ДДБА+АЛТ, чел	1	2337,5	28050
ИГКС + ДДБА+ДДАХ, чел	5	18622	223464	ИГКС + ДДБА+ДДАХ, чел	5	18622	223464
ИГКС + ДДБА+АЛТ+ДДАХ, чел	5	21068,5	252822	ИГКС + ДДБА+АЛТ+ДДАХ, чел	3	12641,1	151693,2
ИГКС + ДДБА+ДДАХ+АЛТ+СГКС, чел	1	4353,7	52244,4	ИГКС + ДДБА+ДДАХ+АЛТ+СГКС, чел	0	0	0
ИГКС + ДДБА+ДДАХ+СГКС, чел	2	7693,4	92320,8	ИГКС + ДДБА+ДДАХ+СГКС, чел	0	0	0
КДБА, чел / баллончик	32/219	3376,25	40515	КДБА, чел / баллончик	32/55	847	10175
Итого, руб			1101136				918600,2

Примечание. ГИБТ — генно — инженерная биологическая терапия, ИГКС — нгалиационные глюкокортикостероиды, ДДБА — длительно действующие бета-агонисты, АЛТ — антилейкотриены, СГКС — системные глюкокортикостероиды, ДДАХ — длительно действующие антихолинэргетики, чел — человек, чел/баллончик — количество баллончиков препарата на одного человека, руб — рубли

Table 4. Cost of basic therapy received by patients with severe bronchial asthma before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

Basic therapy before prescribing GIBT		Cost per month, RUB	Cost per year, RUB	Basic therapy 12 months after the appointment of GIBT		Cost per month, RUB	Cost per year, RUB
ICS + LABA, person	10	18305	219660	ICS + LABA, person	23	42101,5	505218
ICS + LABA + SGCS, person	7	13667,5	164010	ICS + LABA + OCS, person	0	0	0
ICS + LABA + ALT, person	2	4675	56100	ICS + LABA + ALT, person	1	2337,5	28050
ICS + LABA + LAMA, person	5	18622	223464	ICS + LABA + LAMA, person	5	18622	223464
ICS + LABA + ALT + LAMA, person	5	21068,5	252822	ICS + LABA + ALT + LAMA, person	3	12641,1	151693,2
ICS + LABA + LAMA + ALT + OCS, person	1	4353,7	52244,4	ICS + LABA + LAMA + ALT + OCS, person	0	0	0
ICS + LABA + LAMA + OCS, person	2	7693,4	92320,8	ICS + LABA + LAMA + OCS, person	0	0	0
LABA, person / aerosol	32/219	3376,25	40515	LABA, person / aerosol	32/55	847	10175
Итого, руб			1101136				918600,2

Note: GIBT — genetic engineering biological therapy, ICS — inhalational glucocorticosteroids, LABA — long-acting beta-agonists, ALT — antileukotrienes, OCS — systemic glucocorticosteroids, LAMA — long-acting anticholinergics, person/aerosol — number of canisters of the preparation per person, RUB — ruble

Таблица 5. Затраты на получение медицинской помощи, получаемой пациентами тяжелой бронхиальной астмой, включенными в исследование до назначения ГИБТ и через 12 месяцев после назначения ГИБТ

	До назначения ГИБТ		Через 12 месяцев после назначения ГИБТ	
	Количество	Стоимость, руб.	Количество	Стоимость, руб.
Госпитализации	166	8 300 000	0	
Плановые посещения поликлиники	1215	38 880	1215	38 880
Дополнительные посещения поликлиники	128	214 144	0	
Вызовы бригады СМП	216	756 000	0	
Итого, руб.		9 309 024		38 880

Примечание. ГИБТ — генно — инженерная биологическая терапия, СМП — скорая медицинская помощь, руб — рубли

Table 5. Costs of medical care received by patients with severe bronchial before the appointment of GIBT and 12 months after the appointment of GIBT

	Before the appointment of the GIBT		12 months after the appointment of the GIBT	
	Quantity	Cost, RUB	Quantity	Cost, RUB
Hospitalizations	166	8 300 000	0	
Scheduled visits to the clinic	1 215	38 880	1 215	38 880
Additional visits to the clinic	128	214 144	0	
Calls to the ambulance team	216	756 000	0	
Total, RUB		9 309 024		38 880

Note: GIBT — genetic engineering biological therapy, RUB — ruble

Всем респондентам удалось полностью отказаться от приема СГКС. Достижение таких прогрессивных результатов связано с тем, что большинство пациентов принимали небольшие дозы преднизолона. Назначение дополнительной терапии препаратом Дупилумаб статистически значимо уменьшает потребность в КДБА в сутки; количество дневных и ночных приступов удушья, а также вызовов скорой медицинской помощи в сравнении со стандартной терапией.

Аналогичные результаты были получены в других исследованиях. Так, в исследовании Dupen C. и соавт. (2020) сообщалось о значительном снижении не только суточной дозы преднизолона, но и ежегодной частоты обострений в течение года после введения Дупилумаба [20]. Исследование, Pelaia C. и соавт. (2021), продемонстрировало значительное снижение приема СГКС уже через 4 недели после начала приема дупилумаба [21].

Возможность назначения дополнительной терапии пациентам ТБА, контролировать которую не удастся при помощи стандартного объема лечения, является наиболее эффективным вектором терапии. Изучение экономической эффективности применения ГИБТ является актуальным вопросом современного медицинского сообщества. Крысанов И.С. с соавт. (2020) в своем исследовании таргетных препаратов, применяемых при ТБА, продемонстрировали наименьшие не прямые и прямые затраты терапии Дупилумабом. Также показатель затрат на 1 предотвращенный случай обострения для Дупилумаба был значительно меньше других препаратов ГИБТ [22]. В нашем исследовании мы показали анализ прямых экономических затрат у пациентов с ТБА, получающих стандартный объем базисной терапии, и дополнительную ГИБТ препаратом Дупилумаб. Мы наблюдали увеличение общих расходов на лекарственное обеспечение пациентов, что связано только с высокой стоимостью Дупилумаба. При расчете «затраты — эффективность» дополнительная ГИБТ продемонстрировала более экономически выгодную стратегию лечения.

Настоящее исследование было ограничено временными рамками в 12 месяцев, исследовались только прямые экономические затраты на получение терапии. Были включены в исследование только пациенты ТБА, получающие препарат Дупилумаб. Не подвергались анализу долгосрочные эффекты ГИБТ. В будущих исследованиях нами будет привлечено большее количество пациентов с ТБА, получающих Дупилумаб. Пациенты будут включены в исследование в течение более длительного периода наблюдения для оценки долгосрочных эффектов и экономической эффективности Дупилумаба.

Выводы

Результаты нашего исследования продемонстрировали высокую эффективность препарата Дупилумаб: через 12 месяцев терапии были зарегистрированы более высокие показатели контроля над симптомами, улучшились параметры, отражающие функции

внешнего дыхания, сократился объем использования СГКС.

Таким образом, Дупилумаб является экономически оправданным вариантом дополнительной терапии тяжелой бронхиальной астмы, демонстрируя не только значимое снижение экономических издержек, но и повышение функциональных показателей и уровня контроля.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Казмерчук О.В.: написание текста, подготовка публикации

Собко Е.А.: редактирование текста

Демко И.В.: окончательное утверждение рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Kazmerchuk O.V.: text writing, preparation of a publication

Sobko E.A.: text editing

Demko I.V.: final approval of the manuscript

Список литературы/ References:

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(9): 691–706. DOI: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
2. Деев И.А., Кобякова О.С., Стародубов В.И. Общая заболеваемость детского населения России (0-14 лет) в 2023 г. ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 2024; 154-156. DOI: 10.21045/978-5-94116-160-7-2024.
Deev I.A., Kobyakova O.S., Starodubov V.I. General morbidity of the child population of Russia (0-14 years) in 2023. Federal State Budgetary Institution "TsNII OIZ" of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 154-156. DOI: 10.21045/978-5-94116-160-7-2024 [In Russian].
3. Чучалин А.Г. Достижения в лечении астмы в России в первой декаде нового тысячелетия. *Consilium Medicum (Экстравыпуск).* 2010; 11–12.
Chuchalin A.G. Achievements in asthma treatment in Russia in the first decade of the new millennium. *Consilium Medicum (Extra issue).* 2010; 11-12 [In Russian].
4. Uphoff E, Cabieses B, Pinart M, et al. A systematic review of socioeconomic position in relation to asthma and allergic diseases. *Eur Respir J.* 2015. 46(2). 364–374. DOI: 10.1183/09031936.00114514.
5. Masefield S, Edwards J, Hansen K, et al. The future of asthma research and development: a roadmap from the European Asthma Research and Innovation Partnership (EARIP). *Eur Respir J.* 2017; 49(5): 1602295. DOI: 10.1183/13993003.02295-2016.
6. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2009. 19(9). 24. DOI: 10.1186/1471-2466-9-24.
7. Mathers CD. History of global burden of disease assessment at the World Health Organization. *Arch Public Health.* 2020. 24. 77-78. DOI: 10.1186/s13690-020-00458-3.
8. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol.* 2019. 46:101. DOI: 10.1016/j.smim.2019.101301.

9. Global Initiative for Asthma, GINA. 2023; 200-220. [Electronic resource]. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS (date of the application: 10.08.2024)
10. McDowell P.J., Heaney L.G. Different endotypes and phenotypes drive the heterogeneity in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(2):302-310. DOI: 10.1111/all.13966.
11. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018. 378:2475–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1804093.
12. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med*. 2022. 10:11–25. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00322-2.
13. Пирогов АБ, Приходько АГ, Перельман ЮМ. Участие макрофагов и эпителия в реакции бронхов на гиперосмолярный стимул при бронхиальной астме. *Сибирское медицинское обозрение*. 2024. 64-71. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-64-71. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman Yu.M. Participation of macrophages and epithelium in the response of bronchi to a hyperosmolar stimulus in bronchial asthma. *Siberian Medical Review*. 2024. 64-71. DOI: 10.20333/25000136-2024-1-64-71 [In Russian].
14. Chung K.F. Asthma phenotyping: a necessity for improved therapeutic precision and new targeted therapies. *J Intern Med*. 2016. 192-204. DOI: 10.1111/joim.12382.
15. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015. 135(2). 299-310. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1871.
16. Андрианова Г.Н., Каримова А.А. Фармакоэкономика: уч. Пособие. ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург: Изд-во УГМУ. 2017. 196. ISBN 978-5-89895-828-2. Andrianova G.N., Karimova A.A. Pharmacoeconomics: study guide. FGBOU VO Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Ekaterinburg: Publishing house of Ural State Medical University. 2017. 196. ISBN 978-5-89895-828-2 [In Russian].
17. Ягудина, Р. И. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». Фармакоэкономика: теория и практика. 2014. Т. 2, № 2. С. 23-27. Yagudina, R. I. Methodological foundations of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014. Vol. 2, No. 2. P. 23-27. [In Russian].
18. Клинические рекомендации по бронхиальной астме Минздрава РФ. 2024; 60-80. [Электронный ресурс]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf?ysclid=l7un7hzve9180338084. (дата обращения: 01.08.2024). Clinical guidelines for bronchial asthma. Ministry of Health of the Russian Federation. 2024; 60-80. [Electronic resource]. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1037_kr21j45j46MZ.pdf?ysclid=l7un7hzve9180338084 (date of the application: 01.08.2024) [In Russian].
19. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R. et al. Standardization of spirometry 2019. Update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019. 70–88. DOI: 10.1164/rccm.201908-1590ST.
20. Dupin C, Belhadi D, Guilleminault L, et al. Effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of severe asthma in a real-life French multi-centre adult cohort. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50(7): 789–98. DOI: 10.1111/cea.13614.
21. Pelaia C, Lombardo N, Busceti MT, et al. Short-term evaluation of dupilumab effects in patients with severe asthma and nasal polyposis. *J Asthma Allergy*. 2021; 24(14): 1165–72. DOI: 10.2147/JAA.S328988.
22. Крысанов И.С., Крысанова В.С., Ермакова В.Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата дупилумаб при тяжелой бронхиальной астме. Качественная клиническая практика. 2020; 5: 15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26. Krysanov I.S., Krysanova V.S., Ermakova V.Yu. Clinical and economic analysis of the use of the drug dupilumab in severe bronchial asthma. *Qualitative clinical practice*. 2020; 5: 15-26. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-5-15-26 [In Russian].

Информация об авторах

Казмерчук Ольга Витальевна — аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач — аллерголог отделения аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: olguna24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>

Собко Елена Альбертовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая отделением аллергологии Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: sobko29@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>

Демко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая легочно-аллергологическим центром Краевого государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница», Красноярск, e-mail: demko64@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

Author information

Olga V. Kazmerchuk — postgraduate student, Department of Hospital Therapy and Immunology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Allergologist, Department of Allergology, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: olguna24@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7999-4113>

Elena A. Sobko — Doctor of Medicine, Professor, Department of Hospital Therapy and Immunology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Head of Allergology Department, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: sobko29@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9377-5213>

Irina V. Demko — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department Hospital Therapy and Immunology, Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; Head of the Lung and Allergology Center, Krasnoyarsk Clinical Regional Hospital, Krasnoyarsk, e-mail: demko64@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8982-5292>

 Автор, ответственный за переписку / Corresponding author